

T9059

⑬日本国特許庁

⑩特許出願公開

公開特許公報

昭54-16494

⑪Int. Cl.²

識別記号

⑫日本分類

庁内整理番号

⑬公開 昭和54年(1979)2月7日

C 07 D 323/00

16 E 581

6670-4C

C 07 C 143/80

16 C 712

6742-4H

C 07 D 237/20

16 E 341

7431-4C

C 07 D 239/44 //

16 E 461

6670-4C

A 61 K 31/63

A D Z

16 E 463

6617-4C

A 61 K 31/635

A D Z

30 C 2

6617-4C

30 G 144

30 H 612

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 6 頁)

⑭クラウンエーテルとスルフォンアミド類との複合体

⑮特 願 昭52-81572

⑯出 願 昭52(1977)7月8日

特許法第30条第1項適用 昭和52年3月10日

日本薬学会第97年会講演会において発表

⑰発明者 永井恒司

調布市染地3-1-180 多摩

川住宅(ト)12-205

⑱発明者 高山幸三

川越市新宿町6-24-18

⑲出 願 人 山之内製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町2丁目

5番地1

⑳代 理 人 佐々木晃一

最終頁に続く

明 細 書

1. 発明の名称

クラウンエーテルとスルフォンアミド類との複合体。

2. 特許請求の範囲

(1) 18-クラウン-6とスルフォンアミド類との複合体。

(2) スルフォンアミド類がスルファミノメトキシまたはスルファミトキサゾールである特許請求の範囲第(1)項記載の複合体。

3. 発明の詳細な説明

クラウンエーテル類。殊に18-クラウン-6は大環状構造を有し、その特性として各種金属の塩やアンモニウム塩などをゲスト分子とした安定な複合体を形成することが知られている。クラウンエーテル類は一部有機化合物と複合体を形成することも知られているが、この場合の有機化合物は専ら脂肪族アミンで且つその塩酸塩に限られていた[ジャーナル、オブ、アメリカン、ケミカル、ソサエティー、89、7017(1967)]。

本発明者等は、有機医薬品とクラウンエーテル類との複合体についての研究を進めてきたが、一連のスルフォンアミド類が18-クラウン-6と安定な複合体を形成することを見出し、本発明を完成した。

すなわち本発明は、18-クラウン-6とスルフォンアミド類との複合体に関する。茲に18-クラウン-6とは次式で示される1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサオキサシクロオクタデカンを意味している。



また、スルフォンアミド類とはパラアミノベンゼンスルフォンアミドまたはその一連の誘導体であって、本発明ではこのうち医薬として有用な、たとえば下記の化合物を包含する。

スルファミトミジン、スルファミノメトキシジ
スルファミトキシジ、スルファミトキサゾール、
スルファミチゾール、スルファミン、アセトス
ルファミン、スルファミグアニジン、スルファミ
アゾール、スルファミアジン、スルファミラジ
ン、スルファミチジン、スルファミソミジン、スル
ファミソキサゾール、スルファミソメゾール、スル
ファミトキシビリダジン、スルファミエナゾ
ール。

本発明の複合体は単なる物理的混合物とは明
確に異なり、高い溶解性とバイオアベラビリティ
が期待されている。

次表は本発明の複合体(スルファミノメトキ
シン/18-クラウン-6複合体)をビーグル犬に
経口投与した場合におけるスルファミノメトキ
シンの血漿中濃度の経時変化をスルファミノメ
トキシジ水和物を同様に投与した場合のそれと
対比して示したものである(後記実験方法参照)。

表1 血漿中未変化スルファミノメトキシンの濃度の経時変化

試 料	血漿中濃度($\mu\text{g}/\text{ml}$)の経時変化						
	1hr	2hr	4hr	6hr	8hr	12hr	24hr
スルファミノメトキ シン/18-クラウ ン-6複合体	2.60 ± 7.6	3.18 ± 7.5	3.59 ± 5.6	3.9.6 ± 5.5	4.51 ± 9.0	4.68 ± 1.5	2.79 ± 9.2
スルファミノメトキ シン水和物	0.155 ± 0.12	1.08 ± 7.1	5.19 ± 1.0	5.5.6 ± 1.0	5.52 ± 1.2	5.45 ± 1.0	20.3 ± 6.6

表2 血漿中総スルファミノメトキシンの濃度の経時変化

試 料	血漿中濃度($\mu\text{g}/\text{ml}$)の経時変化						
	1hr	2hr	4hr	6hr	8hr	12hr	24hr
スルファミノメトキ シン/18-クラウ ン-6複合体	2.80 ± 2.3	3.57 ± 7.1	3.76 ± 5.7	4.0.6 ± 4.2	4.49 ± 9.7	4.9.4 ± 1.3	2.9.5 ± 9.2
スルファミノメトキ シン水和物	0.540 $\pm 0.5.6$	1.83 ± 7.0	3.59 ± 1.0	5.43 ± 1.0	5.83 ± 9.9	5.50 ± 1.0	20.9 ± 4.8

また、複合体の物理的安定性も良好である。
今、後記実施例あるいはこれに準ずる方法で得
られた本発明の複合体のベンゼンおよびクロロ
ホルム中における安定性を表示するところの通
りである。

表3

スルファミノメトキシ ン/18-クラウン-6複 合体	安定度定数 (M^{-1})	
	ベンゼン中	クロロホルム中
スルファミトミジン	54.30	20.52
スルファミノメトキシ ン	165.97	14.11
スルファミトキサゾール	-	10.00
スルファミチゾール	4.195	6.68
スルファミグアニジン	29.71	10.60
スルファミアジン	50.38	10.52
スルファミラジン	-	11.21
スルファミチジン	80.71	13.55
スルファミソミジン	-	5.44
スルファミチゾール	-	22.38
スルファミグアニジン	-	21.08
スルファミエナゾール	-	48.54

本発明の複合体は、上記ベンゼンあるいはク
ロホルム中に限らず、その他の無毒性溶媒と
たとえば四塩化炭素、シクロヘキサンなどの中
でも安定であり、必要によりこれらの溶媒中から
固体として分離することもできる。

固体として分離した本発明の複合体は、その
ままあるいは適宜の固体製剤あるいは半固体製

剤に調製して投与される。固形剤形としては錠
剤、散剤、カプセル剤等が適当である。これら
の固形剤形の調製は、必要によりステアリン酸
マグネシウム、タルク、酸化ケイ素、デンプン、
乳糖、リン酸水素カルシウム、結晶セルロース、
アラビアゴム、メチルセルロース、ポリビニル
ピロリドン、ゼラチン、カルボキシメチルセル
ロースカルシウムなどの滑沢剤、賦形剤、結合
剤、崩壊剤などを添加し、常法により行ない
る。また、半固体制剤の調製は、必要によりセ
ルロース誘導体たとえばメトローズSM(商品
名)、カルボキシメチルセルロースナトリウム
たとえばセロゲンF-SB(商品名)、ハイドロキシ
プロピルセルロース、ハイドロキシプロピルメ
チルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリ
ビニルアルコール;ラウカセイ油、ヤシ油、オリーブ油、
大豆油、ナタネ油、メンソール油、ゴマ油、トウ
モロコシ油、ヌカ油、ツバキ油、カカオ脂、豚
脂、羊毛脂、牛脂等の油脂、これ等を水素添加、
アセチル化、分割抽出等により改質したもの、

炭素数6〜30の脂肪酸と炭素2〜8のアルコールとのエステル例えばイソプロピルミリスタート（例えば日光ケミカルズ社製IPM®(EX)）等の水溶性あるいは油性基剤を加え、常法により行ないうる。

本発明によれば、各種スルホンアミド類と18-クラウン-6との複合体はつぎのようにして製造できる。

スルホンアミド類とこれに対し等モル乃至過剰量の18-クラウン-6とを無極性溶媒中至低乃至それ以下の温度でかきまぜることによって製造できる。無極性溶媒としてはたとえばベンゼン、クロロホルム、四塩化炭素、シクロヘキサン等が使用される。この方法を行なうにはスルホンアミド類を無極性溶媒中に溶解させたのち、18-クラウン-6を添加し、かきまぜるか、あるいはスルホンアミド類と18-クラウン-6の両者を無極性溶媒中でかきまぜる。

スルホンアミド類に対する18-クラウン-6の使用量は通常等モル量乃至それ以上が適当で

ある。18-クラウン-6を大過剰量たとえば20倍モル以上使用するときは、収率の低下を来すが高純度の複合体を得ることができる。

生成した複合体を採取するには析出する固形物を採取し、適宜洗浄、乾燥すればよい。

実験方法

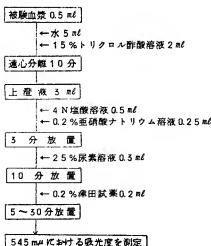
6匹のビーグル犬（雄性、体重約10kg）を無作為に2群に分け交叉（cross-over）試験により投与実験を実施した。各群5匹ずつに対しスルファモノメタキシン／18-クラウン-6複合体、あるいはスルファモノメタキシンを投与し1週間後、試料を交換し同様の試験を行なった。投与は、粉末とした各試料をオブラート2枚を用いて径と同様の大きさの包み、経口にて投与した。また各試料の投与量はスルファモノメタキシン312.5mgおよび375mg複合体499.2mgである。ビーグル犬は実施前24時間および実施後12時間絶食させた。

投与後1, 2, 4, 6, 8, 12および24時間後に前肢より血液5mlを採取し、直ちに遠心分離し

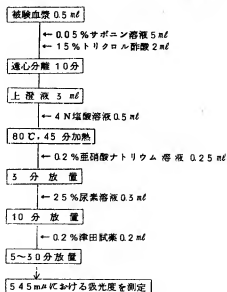
て血清を分取し10℃にて凍血保存した。

血清中の未変化スルファモノメタキシンおよび複合スルファモノメタキシンの濃度は改良Bratton-Marshall法により定量した。それらの定量法の詳細を図式で示すつぎのとおりである。

血清中未変化スルファモノメタキシンの定量法



血清中複合スルファモノメタキシンの定量法



つぎに実施例を挙げて本発明の複合体の製造方法をさらに説明する。

実施例 1

スルファモノメトキシソールと18-クラウン-6との複合体
スルファモノメトキシソール40gおよび18-クラウン-6 632gにベンゼン600mlを加え10℃で24時間攪拌し、この溶液を通過し、
溶液に18-クラウン-6 888gを加えて10℃で72時間攪拌する。析出した微結晶をベンゼンを用いてよく洗浄した後、減圧乾燥する。

実施例 2

スルファモノメトキシソールと18-クラウン-6との複合体
スルファモノメトキシソール4gおよび18-クラウン-6 6gにベンゼン100mlを加え、10℃で10日間攪拌する。この間、毎日約1時間は攪拌し、10日後、形成した複合体を採取し、ベンゼンを用いて洗浄したのち減圧乾燥する。

実施例 3

スルファメトキサゾールと18-クラウン-6との複合体
スルファメトキサゾール20gにベンゼン200ml

に10mlとする。

4. 図面の簡単な説明

第1図及び第2図は夫々スルファモノメトキシソール-18-クラウン-6複合体(図中①で示されている)の赤外線吸収スペクトル及び差動走査熱量曲線であってスルファモノメトキシソール及び18-クラウン-6の物理的混合物(図中②で示されている)のそれらと対比して示したものである。

第3図～第5図は夫々スルファメトキサゾール-18-クラウン-6複合体(第3図)、スルファメトキサゾール(第4図)および18-クラウン-6(第5図)の赤外線吸収スペクトルを示す。

第6図及び第7図は夫々スルファメトキサゾール-18-クラウン-6複合体(図中①で示されている)の差動走査熱量曲線(昇温速度5℃/分)及びX-線回折曲線であって、スルファメトキサゾールと18-クラウン-6の物理的混合物

特開昭54-16494(4)

を加え、10℃で24時間攪拌し、この溶液を通過し、溶液に18-クラウン-6 5.27gを加え、10℃で72時間攪拌する。析出した微結晶を採取し、ベンゼンを用いてよく洗った後減圧乾燥する。

実施例 4

スルファメトキサゾールと18-クラウン-6との複合体
スルファメトキサゾール5gおよび18-クラウン-6 5.2gにベンゼン100mlを加え、10℃で10日間攪拌する。この間毎日1時間攪拌し、10日後に形成した複合体を採取し、ベンゼンを用いて洗浄したのち減圧乾燥する。

実施例 5

スルファメトキシビリダジンと18-クラウン-6との複合体
スルファメトキシビリダジン28.0gおよび18-クラウン-6 5.27gを用いて場合並びにスルファメトキシビリダジン28.0gおよび18-クラウン-6 105.3gを用いた場合について夫々クロロホルム並びに重クロロホルムに溶解し、正確

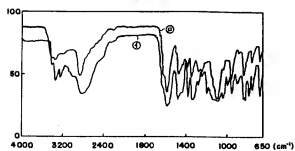
(図中②で示されている)のそれと対比して示したものである。

第8図はスルファメトキシビリダジン-18-クラウン-6複合体(図中①は混合比0.01モル:0.01モル、②は混合比0.01モル:0.02モルのものを示している)の3400 cm^{-1} 付近及び1100 cm^{-1} 付近の部分赤外線吸収スペクトルをスルファメトキシビリダジン単独(図中③で示されている)及び18-クラウン-6単独(図中④で示されている)と対比して示したものである。

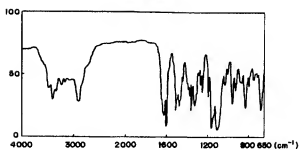
第9～12図はスルファメトキシビリダジン-18-クラウン-6複合体2種類(スルファメトキシビリダジンと18-クラウン-6との配合比率0.01モル対0.02モル(第9図)および18-クラウン-6単独(第10図)の2種類)およびスルファメトキシビリダジン(第11図)の核磁気共鳴スペクトルを示したものである。

代理人 佐々木 晃 一

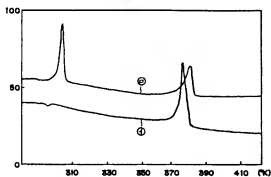
第 1 图



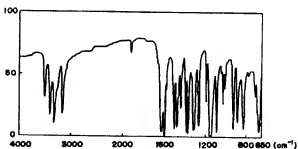
第 3 图



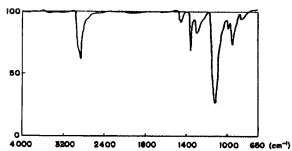
第 2 图



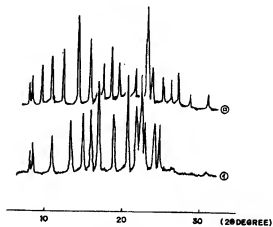
第 4 图



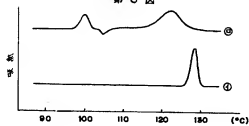
第 5 图



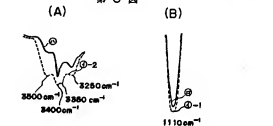
第 7 图



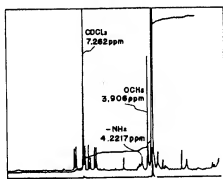
第 6 图



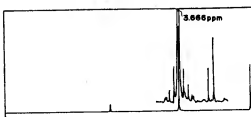
第 8 图



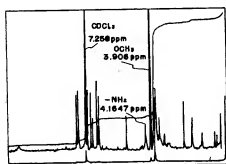
第 9 図



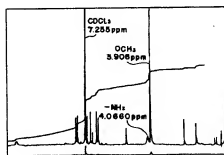
第 11 図



第 10 図



第 12 図



第 1 頁の続き

⑦発 明 者 南部直樹

調布市西つづじヶ丘4-23-32

-101